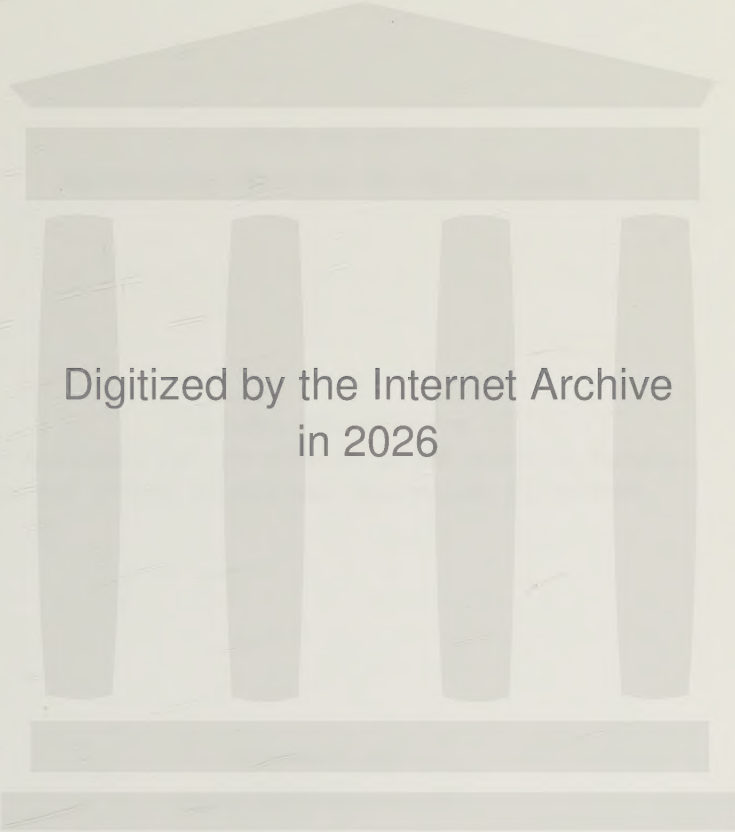


STRUMA MALIGNA
BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI
196 PATIENTEN

Hildegard Ernstberger

1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0018

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. J. Lissner

STRUMA MALIGNA

BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI 196 PATIENTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hildegard Ernstberger

aus

München

1 9 8 2

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter
Mitberichterstatter
Dekan

Prof. Dr. U. Büll
Prof. Dr. J. Lissner
Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung 8.4.1982



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
I Ätiologie	5
II Symptomatik	7
III Diagnose	8
IV Therapie	10
1. Operation	10
2. Radiojodtherapie	11
3. Externe Strahlentherapie	14
4. Hormontherapie	18
5. Chemotherapie	18
V Nachuntersuchungen	19
VI Ergebnisse unserer Klinik	20
1. Zusammensetzung des Krankengutes	20
1.1. Geschlechtsverteilung	20
1.2. Altersverteilung	20
1.3. Histologie	22
1.4. Stadieneinteilung	24
1.5. Metastasierung	27
1.6. Radiojodspeicherung	29
2. Behandlungsergebnisse	31
2.1. Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Geschlecht	32
2.2. Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn	33
2.3. Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Histo- logie	34
2.4. Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Tumor- ausbreitung	35
2.5. Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Radio- jodspeicherung der Fernmetastasen	36
2.6. Überlebenszeit nach Auftreten von Lokalrezi- diven	37
Diskussion	39
Zusammenfassung	46
Literatur	47

Einleitung

Das Schilddrüsenmalignom gehört zu den seltenen Tumoren. In der Bundesrepublik Deutschland steht es an 11. Stelle der Krebstodesfälle (1, 3). Sein Anteil an allen diagnostizierten Krebsfällen liegt unter einem Prozent (1, 27). In den letzten Jahren nahmen die Schilddrüsenmalignome jedoch signifikant zu, eine Tatsache, die sich nicht allein durch die Änderung der Nomenklatur für Schilddrüsentumoren im Jahre 1974 erklären läßt (1, 27).

Zwischen dem 1.1.1970 und dem 31.7.1973 wurden an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München 196 Patienten wegen eines bösartigen Schilddrüsentumors behandelt. Zielsetzung dieser Arbeit war es, diese Fälle hinsichtlich des Zeitpunkts der Diagnosestellung, der in unserem Hause angewandten Therapiemethoden, der Nachbehandlung und vor allem der damit erzielten Behandlungsergebnisse zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde auf eventuell durch externe Strahlentherapie hervorgerufene Nebenwirkungen gerichtet.

I. Ätiologie

Die Ätiologie des Schilddrüsenkarzinoms ist nicht bekannt. Es werden jedoch Fakten diskutiert, die für die Entstehung und Weiterentwicklung von Neoplasmen der Schilddrüse mitverantwortlich sind beziehungsweise sein sollen (1, 30).

1. Genetische Faktoren

Beim C-Zell-Karzinom der Schilddrüse ist in 10 bis 20 Prozent der Fälle ein autosomal dominanter Erbgang zu beobachten (1, 30).

2. Hormonale Faktoren

Im Tierexperiment konnte bei der Ratte durch Langzeitbehandlung mit Thyreostatika, Jodmangeldiät oder durch Teilresektion der Thyreoidea die Ausbildung follikulärer Adenome und Karzinome der Schilddrüse über den Weg einer vermehrten thyreotropen Stimulation hervorgerufen werden (1, 6, 26). Für den Menschen wurde diese Beobachtung jedoch bisher nicht bestätigt (1, 13, 15).

In Strumaendemiegebieten wurde keine erhöhte Häufigkeit der Struma maligna beschrieben und die Einführung der Jodsalzprophylaxe in der Schweiz hat bisher die Morbiditätsrate nicht beeinflusst (13, 15).

Auffällig ist jedoch, daß ein relativ großer Prozentsatz der Patienten mit Schilddrüsenmalignomen früher bereits einmal oder mehrmals wegen einer Struma operiert wurde (3, 4, 13).

3. Strahleninduktion

Eine Häufung von Schilddrüsentumoren wurde in diesem Zusammenhang in erster Linie bei Kindern festgestellt, die Jahre früher wegen Thymushyperplasie, Hämangiomen, tonsillärer oder adenoider Hyperplasie und chronischer Bronchitis röntgenbestrahlt worden waren. Das Auftreten des Karzinoms wurde gehäuft während der Pubertät beobachtet, so daß auch hormonale Einflüsse eine Rolle spielen dürften (7, 28, 31).

In Hiroshima und Nagasaki wurde eine signifikant größere Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen bei Personen ge-

funden, die eine Strahlendosis von 50 rad und mehr erhalten hatten (33).

II. Symptomatik

Die frühzeitige Diagnose einer Struma maligna wird durch die Tatsache erschwert, daß meist erst in fortgeschrittenem Stadium die ersten Symptome auftreten. Oft ist die klinische Diagnose nur eine Vermutungsdiagnose (1, 12, 13, 28).

Häufigster Hinweis auf eine Struma maligna ist

1. der rasch wachsende Solitärknoten. Er wird entweder zufällig entdeckt oder es treten möglicherweise Schmerzen auf, die den Patienten zum Arzt führen. Differentialdiagnostisch ist jedoch beim Auftreten eines Solitärknotens unter anderem auch an eine Zyste oder Thyreoiditis zu denken (12, 13, 27, 28).

Als weitere verdächtige Symptome sind anzuführen:

2. Einzelner Knoten bei bestehender Struma nodosa (12, 13, 27).
3. Vergrößerte Lymphknoten im Halsbereich (12, 13, 27).
4. Hornersyndrom (27).
5. Fixierte Haut im Halsbereich (12, 13).
6. Recurrentyparese (12, 13, 27).
7. Stridor (12, 13).
8. Schluckbeschwerden (1, 12, 13).
9. Einflußstauung (12, 13).
10. Hals-Ohren-Hinterhauptschmerz (1, 12, 13).
11. Schnell wachsendes Strumarezidiv (1, 12, 13).
12. Feststellung von extrathyreoidalen Metastasen (27).

III. Diagnose

Anamnese, Inspektion und Palpation bilden die Grundlage der klinischen Diagnostik (12). Bei verdächtigem Tast- oder Sichtbefund einschließlich Anamnese und Allgemeinsymptomen kommen folgende Methoden zum Einsatz:

1. Nuklearmedizinische Methoden

Mit der Schilddrüsenszintigraphie wird das funktionsfähige Schilddrüsengewebe dargestellt. Beweisend für eine Struma maligna ist die positive Tumorszintigraphie mit Radiojod in Form der Darstellung speichernder Metastasen außerhalb der medianen embryonalen Entwicklungsbahn.

Die Bedeutung des szintigraphischen Nachweises "kalter Bezirk" oder "kalter Knoten" liegt besonders darin, diese einer gezielten bioptischen Untersuchung zugänglich zu machen. Die Malignomhäufigkeit in einem kalten Knoten beträgt 5 bis 50%, je nach Selektion des Krankengutes (12).

Praktisch besonders wichtig ist, daß die Struma maligna keineswegs nur in kalten Knoten gefunden wird; es können auch speichernde (warme) Knoten bösartig sein. Ein organoide Schilddrüsenkarzinom kann auch in einer szintigraphisch unauffälligen Schilddrüse versteckt sein.

2. Feinnadelbiopsie

Jeder klinisch-palpatorisch verdächtige oder szintigraphisch als kalt nachgewiesene Knoten muß weiter durch die Feinnadelaspirationsbiopsie abgeklärt werden. Jedoch sollte man sich darüber im klaren sein, daß sowohl die Feinnadelpunktion als auch die histologische Untersuchung zu falsch negativen Aussagen führen können. Die weitere Abklärung bei dringendem Malignitätsverdacht erfolgt durch Operation.

3. Röntgenuntersuchungen

Die Röntgenuntersuchung zum Beispiel des Thorax und der Trachea liefert klinisch notwendige Informationen über Größe der Struma, eventuelle Trachealbeeinflussung und gegebenenfalls das Vorliegen von Metastasen, die häufig in Lunge und Knochen nachweisbar sind. Eine spezifische Funktion im

Sinne der Frühdiagnose der Struma maligna kommt den Röntgenuntersuchungen jedoch nicht zu.

4. Endokrinologische Methoden

Die Struma maligna zeigt relativ selten eine ungezügelter endokrinologische Aktivität (in ein bis zwei Prozent der Fälle). Die Hormonwerte entsprechen denen einer blanden Struma.

Eine diagnostisch wichtige Besonderheit stellt die radioimmunologische Bestimmung des Calcitonins dar, da dieses Hormon vom medullären Schilddrüsenkarzinom sezerniert wird.

(Nach: HEINZE/SCRIBA: Struma maligna: Endokrinologie und Diagnostik, 15).

IV. Therapie

Die Therapie der Struma maligna setzt sich aus fünf verschiedenen Verfahren zusammen: Operation, Radiojodtherapie, externe Strahlentherapie, Behandlung mit Schilddrüsenhormonen und Chemotherapie.

Die Behandlungsform richtet sich nach der Tumorausbreitung, der Histologie und nach dem Alter des Patienten. Die einzelnen Verfahren konkurrieren nicht miteinander, sondern sie ergänzen sich und/oder laufen synchron (27).

Entsprechend bereits früher dargelegten Richtlinien (11, 12, 13, 14) wurden an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München zwischen dem 1.1.1970 und dem 31.7.1978 196 Patienten wegen eines bösartigen Schilddrüsentumors folgendermaßen behandelt:

1. Operation

Ist die Diagnose Struma maligna durch Nadelbiopsie gesichert oder besteht ohne oder trotz negativer Biopsiebefunde Malignitätsverdacht, so ist in jedem Falle eine Operation indiziert (21). Bei allen histologischen Formen der Struma maligna sollte eine möglichst radikale Entfernung des Tumors erfolgen. Hierbei wird üblicherweise ein kleiner Kapselrest belassen mit dem Ziel, Nebenschilddrüsenewebe zu erhalten. Eine prophylaktische Neck-dissection wird heute im allgemeinen abgelehnt (1, 3, 27). Sie sollte nur bei regionären Lymphknotenmetastasen erfolgen. Beim papillären Karzinom wurde eine einseitige Lobektomie und gegenseitige subtotale Resektion in Erwägung gezogen (3, 13). Jedoch wurden in bis zu 30% dieser Fälle auch auf der sogenannten gesunden Seite Inseln eines papillären Karzinoms gefunden (13). Deshalb ist wohl in jedem Fall zur Früherkennung und Radiojodtherapie von speichernden Metastasen eine totale Entfernung der Schilddrüse anzustreben (1, 3, 13, 27).

Nach der Thyreoidektomie müssen Chirurg und Hausarzt streng darauf achten, daß der Patient zunächst keine Schilddrüsenhormone, jodhaltige Pharmaka oder jodhaltige Röntgenkontrastmittel erhält, um eine Verzögerung oder Behinderung nachfolgender diagnostischer und therapeutischer Maß-

nahmen zu vermeiden (1).

Von den 196 Patienten konnten 179 (91,3%) operiert werden, während bei 17 Patienten infolge des fortgeschrittenen Stadiums oder mangels Einwilligung des Patienten auf eine Operation verzichtet werden mußte. In 18 Fällen (10% der operierten Patienten) wurde eine Thyreoidektomie mit Neck-dissection durchgeführt, bei 92 Patienten (51,4%) eine Thyreoidektomie, in 66 Fällen (36,9%) wurde nur subtotal strumektomiert. In drei Fällen (1,7%) waren keine näheren Angaben über die Operation vorhanden.

Für die Tatsache, daß ein großer Teil der malignen Strumen sich aus gutartigen Kröpfen entwickelt (3, 4, 13), spricht, daß bei 24 Erkrankten (13,4%) bereits eine, bei 7 (3,9%) zwei und bei drei Patienten (1,7%) drei und mehr Operationen vorausgegangen waren, deren Histologie jedoch unauffällig war.

2. Radiojodtherapie

Postoperativ wird stets unter Ausnutzung des funktionssteigernden Effektes einer endogenen oder exogenen thyreotropen Stimulation zu prüfen sein, ob noch radiojodspeicherndes Gewebe vorhanden und wie hoch dessen Radiojodspeicherung ist (J^{131} -Test unter maximaler TSH-Stimulation). Meist können erst nach vollständiger Elimination des Schilddrüsengewebes und damit maximaler TSH-Stimulation eventuell Radiojod speichernde Metastasen nachgewiesen und mit J^{131} behandelt werden. Findet sich daher speicherndes Gewebe, so wird eine Radiojodtherapie angeschlossen (1, 8, 13, 27).

Die Radiojodtherapie hat den Vorteil einer selektiven Strahlenbehandlung unter weitgehender Schonung des benachbarten Gewebes, so daß höhere und damit wirksamere Strahlendosen verabreicht werden können als bei externer Strahlentherapie. Die Ganzkörper-Strahlenbelastung liegt dabei umso niedriger, je geringer die Speicherung im Schilddrüsenrest ist, das heißt je mehr Schilddrüsengewebe vom Chirurgen entfernt werden konnte (1, 13, 20).

Die Gesamtstrahlenbelastung des Patienten hängt im wesent-

lichen davon ab, wieviel J^{131} ausgeschieden, beziehungsweise retiniert wird. Sie schwankt bei einer üblichen Einzeldosis von 100 mCi J^{131} bei einer Speicherung im Halsbereich von 0 bis 30% zwischen 13 und 35 rad (1, 13, 20).

Indikationen zur Radiojodtherapie sind:

1. Totale Ausschaltung der Schilddrüse, nachdem operativ soviel Schilddrüsengewebe wie möglich entfernt wurde, zur Vorbereitung einer J^{131} -Therapie von Metastasen.
2. Zerstörung eines nicht radikal operablen J^{131} -speichernden Primärtumors.
3. Zerstörung des Restparenchyms, wenn unbekannt ist, ob alles Tumorgewebe entfernt wurde.
4. Zerstörung des Restparenchyms, wenn der Verdacht auf lymphogene, intrathyreoidale Ausbreitung besteht.
5. Behandlung von speichernden Lokal- und/oder Fernmetastasen. (13).

Nach Elimination der Schilddrüse durch J^{131} ist in regelmäßigen, anfänglich kürzeren Intervallen, später mindestens in jährlichem Abstand nach erneuten TSH-Gaben beziehungsweise unter maximaler TSH-Stimulation zu prüfen, ob speichernde Metastasen aufgetreten sind, die eine J^{131} -Therapie rechtfertigen (11). Dies kann entweder fraktioniert oder als Einzeit-Behandlung durchgeführt werden (20, 27).

Eine Radiojodtherapie kann nicht durchgeführt werden,

1. wenn keine ausreichende Dosis zu erzielen ist, wie bei entdifferenzierten, nicht radiojodspeichernden primären oder metastatischen Tumoren,
2. bei lokalen Komplikationen, die vorrangig eine kurative oder palliative externe Strahlentherapie erfordern (20, 27).

Die Radiojodbehandlung kann nicht beliebig oft wiederholt werden. Bei einer Gesamtdosis von 800 bis 1000 mCi überschreitet die Ganzkörper-Strahlenbelastung die Größenordnung von 200 rad. In diesem Dosisbereich ist die Gefahr der Induktion einer Leukämie gegeben. Als weitere unangenehme Nebenwirkung der J^{131} -Therapie muß man auch an eine Funktionseinschränkung der Kopfspeicheldrüsen denken (1). Neben der Gefahr somatischer Strahlenschäden wirkt bei Patienten

im generationsfähigen Alter das Risiko einer genetischen Schädigung das Problem auf, ob beziehungsweise wie lange eine Fortpflanzung vermieden werden soll (1). Bei einer Ganzkörperstrahlenbelastung von weniger als 200 rad sind keine gravierenden Strahlenfolgen zu erwarten. Blutbildveränderungen sind bei diesen Dosen vorübergehender Natur (13).

Von den 196 hier behandelten Patienten wurden 104 (53,1%) mit J^{131} therapiert. Die Dosis, berechnet auf 100 000 rd, wurde folgendermaßen bestimmt:

$$\frac{\text{Dosis (rd)} \times \text{Gewicht (g)}}{165 \times \text{max. Speicherung (\%)} \times \text{eff. HWZ}} = \text{erforderliche Aktivität (mCi)}$$

8 dieser Patienten (7,7%) erhielten bei der Erstbehandlung eine Dosis unter 100 mCi, 86 (82,7%) 100 bis 200 mCi, 10 (9,6%) über 200 mCi. 13 Patienten (12,5%) wurden mehrfach mit J^{131} behandelt.

Wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, wurden bevorzugt Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit Radiojod behandelt. Neben der Behandlung von speichernden Metastasen erfolgte die J^{131} -Therapie auch zur Elimination von speicherndem Schilddrüsenrestgewebe und speichernden Rezidiven. Dies erklärt die Anwendung von Radiojod bei entdifferenziertem Karzinom, Sarkom und medullärem Karzinom.

Histologie

	Anzahl der Patienten (n $\geq$ 100%)	J^{131} -therapierte Patienten (n)	%-Anteil
"Struma maligna"	8	7	87,5%
papilläres Karzinom	52	31	59,6%
follikuläres Karzinom	61	38	62,3%
entdifferenziertes Karzinom	61	25	40,9%
Sarkom der Schilddrüse	9	2	22,2%
medulläres Karzinom	5	1	20,0%

Tab. 1: Anwendung der Radiojodtherapie bei verschiedener Histologie

3. Externe Strahlentherapie

Da Schilddrüsenkarzinome mit wenigen Ausnahmen verhältnismäßig strahlenunempfindlich sind, müssen hohe Strahledosen - Herddosen von etwa 6000 rd - appliziert werden, um eine ausreichende Wirkung zu erzielen. Die Strahlenbehandlung wird in den meisten Fällen als postoperative Maßnahme mit dem Ziel einer kurativen Versorgung durchgeführt. Nur selten kommt die externe Strahlentherapie als primäre Maßnahme, dann meist palliativ bei inoperablen Krankheitsfällen, in Betracht.

Bei den operativ und mit Radiojod versorgten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist die externe Strahlentherapie eine ergänzende Maßnahme gegen lokale Rezidive. Die Nachbestrahlung wird empfohlen, wenn sich beim papillären Karzinom der Primärtumor extrathyreoidal ausgebreitet hatte. Beim follikulären Karzinom kommt sie als Unterstützung der Radiojodtherapie zur Behandlung von Fernmetastasen in Betracht, zum Beispiel bei Knochenmetastasen, die zu pathologischen Frakturen geführt haben. Bei nicht-jod-speichernden Fernmetastasen, vorwiegend im Skelett, stellt sie die einzige Maßnahme mit Aussicht auf Erfolg dar. Es gilt die Regel, daß postoperativ nicht länger als 6 Monate mit dem Beginn einer Radiojodbehandlung oder auch der externen Bestrahlung gewartet werden sollte.

Das seltene medulläre Schilddrüsenkarzinom hat eine geringere Strahlensensibilität. Sofern ein Stadium T3 oder Lymphknotenbefall vorhanden war, wird postoperativ die Hochvolttherapie eingesetzt.

Bei anaplastischen Karzinomen stellt die postoperativ einsetzende Strahlentherapie eine der möglichen palliativen Behandlungsmaßnahmen dar. In etwa der Hälfte der Fälle ist die Strahlenempfindlichkeit ausreichend, um den Tumor zur Rückbildung zu bringen. Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein anaplastisches Karzinom auf die Bestrahlung reagieren wird, ist aus der histologischen Struktur nicht sicher ableitbar. In der Literatur wird deshalb empfohlen, die Radiosensitivität ex juvantibus festzustellen. Sollte nach einer Herddosis von 2000 bis 3000 rd keine Rückbildungstendenz des Tumors zu erkennen sein, dann ist es besser, die Therapie zu unterbrechen, als durch weitere Bestrahlungen die Maßnahmen der zy-

tostatischen Behandlung durch Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und durch Zeitverlust zu stören.

(Nach: KLEIN et al.: Therapie der Schilddrüsenmalignome, 20).

Von insgesamt 196 behandelten Patienten wurden im Beobachtungszeitraum 195 extern bestrahlt, 175 (89,3%) im Strumabereich. Hier wurde in der Regel mit Telekobalt-60 in Form eines großen ventralen T-förmigen Stehfeldes behandelt, das aufgrund der lokalen Ausbreitungsmöglichkeiten der Schilddrüsenmalignome und der Lymphabflußverhältnisse neben der Halsregion auch die Regio submandibularis, die Fossa supra- und infraclavicularis und das Mediastinum bis in Höhe der Trachealbifurkation einschließt (14, 28).

154 Patienten erhielten eine Dosis von 5100 bis 6000 rd MD in einer Fraktionierung von 200 bis 300 rd täglich, fünfmal in der Woche, wobei die wöchentliche Dosis von 1000 rd MD in der Regel nicht überschritten wurde. Dabei wurde die Strumaregion entweder nur in Form des Struma-T-Feldes bestrahlt oder bei Halslymphknotenmetastasen zusätzlich in Form eines rechten bzw. linken Halsfeldes.

6 Patienten erhielten eine Dosis von bis zu 2000 rd, 4 Patienten bis 3000 rd und 11 Patienten bis zu 4000 rd MD. In diesen Fällen wurde die Therapie aus folgenden Gründen vorzeitig abgebrochen:

1. Schlechter Allgemeinzustand/fortgeschrittene Metastasierung/ rapides Tumorwachstum: 14 Patienten.
2. Trachealblutung (bei Infiltration!): 1 Patient (bei 1800 rd).
3. Pleuraerguß (bei Lungenmetastasen!): 3 Patienten (bei 1800, 2100 und 2400 rd).
4. Schluckbeschwerden: 1 Patient (bei 3900 rd).
5. Heiserkeit: 1 Patient (bei 3000 rd).
6. Hautreaktion (bei massiver Infiltration der Trachea und Metastasen im gesamten Halsbereich): 1 Patient (bei 3600 rd).

Die Patienten, die im Strumabereich nicht bestrahlt wurden, sind folgendermaßen zu charakterisieren:

Differenziertes Karzinom: 13 Patienten
Entdifferenziertes Karzinom: 4 Patienten

Sarkom: 1 Patient

"Struma maligna": 3 Patienten

Insgesamt: 21 Patienten (10,7%)

Sie befanden sich in folgenden Tumorstadien:

T1NOMO: 1 Pat. T2NOMO: 1 Pat. T3NxMO: 1 Pat. TxNxMO: 1 Pat.

T1NxM1: 1 Pat. T2N1bM1: 1 Pat. T3NxMx: 1 Pat. TxNxMx: 2 Pat.

T2N2bM1: 1 Pat. T3NxM1: 4 Pat. TxNxM1: 3 Pat.

T2NxM1: 1 Pat. T3N3M1: 3 Pat.

Fernmetastasen wurden bei insgesamt 50 Patienten (25,5%) extern bestrahlt. Entsprechend der Lokalisation der Metastasen (Haut, Weichteile, Skelett) wurden neben Kobalt-60-Gammastrahlen auch Elektronenstrahlen und ultraharte Strahlung angewandt (siehe Abbildung 1).

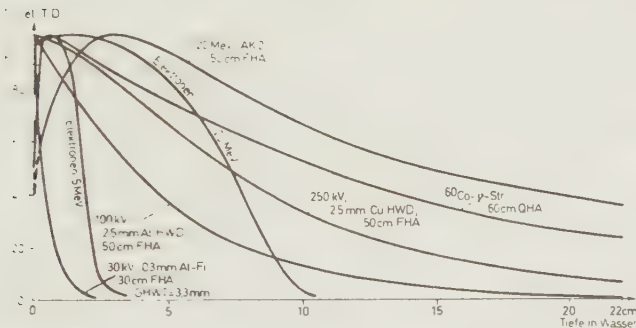


Abb. 1: Tiefendosiskurven in Wasser

Die Elektronenstrahlen zwischen 5 und 20 MeV Teilchenenergie sind optimal für Halbtiefentherapie (Herdtiefen zwischen etwa 1,5 cm und etwa 5 cm). Die ⁶⁰Co-Kurve zeigt in den ersten 5 mm bereits den "Aufbaueffekt" ("Hautschoneffekt") und in 10 cm Tiefe schon eine rel. Tiefendosis von rund 50%. Noch besser geeignet zur Tiefentherapie erscheint die ultraharte Strahlung: die 20-MeV-Photonenkurve zeigt das ausgeprägte Dosismaximum, das in 2,5 bis 3 cm Tiefe liegt, und den langsamen Abfall der Tiefendosis hinter diesem Maximum. Bei 20 cm Durchstrahlungsdicke werden Austrittsdosis und Eintrittsdosis praktisch schon gleich groß. (Die Angabe "AK 2" bezieht sich auf den zum Dosisleistungsausgleich zwischen Feldmitte und Feldrand verwendeten Bleikörper).

Im einzelnen wurden die Metastasen wie folgt therapiert:

Lokalisation	Strahlenqualität	Dosis
Schädel (9 Fälle)	e^- , 6-12 MeV Co^{60}	2500-6000 rd HD 4000 rd HD (1 Fall)
HWS (5 Fälle)	Co^{60}	2000-4000 rd HD
BWS (5 Fälle)	Co^{60}	1800-4000 rd HD
LWS (10 Fälle)	Co^{60}	1500-6000 rd HD
Mediastinum (16 Fälle)	Co^{60} UHR, 19-20 MeV	1700-4700 rd HD 1000-6100 rd HD (8 F)
Oesophagus (1 Fall)	UHR, 18 MeV	3200 rd HD
Trachea (2 Fälle)	Co^{60}	3600, 4000 rd HD
Axilla (5 Fälle)	Co^{60} e^- , 12 MeV	2000-5000 rd MD 4000 rd MD (1 Fall)
Sternum (4 Fälle)	UHR e^- , 12 MeV	4000, 4500 rd MD 750, 4500 rd MD
Lunge, Thorax (10 F)	Co^{60} e^-	1500-5000 rd MD 2000-2400 rd HD (5 F)
Schulterskelett, Arme (7 Fälle)	Co^{60}	1800-4500 rd HD
Beckenbereich (Skelett) (8 Fälle)	Co^{60} UHR	4000-6150 rd HD 4500 rd HD (1 Fall)
Femur (3 Fälle)	Co^{60}	3200-4200 rd HD
Bauchwand (1 Fall)	e^- , 19 MeV	4000 rd MD
Epigastrischer Winkel (1 Fall)	Co^{60}	2400 rd MD

Tab.2: Externe Strahlentherapie bei Metastasen

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Als Nebenwirkungen der Strahlentherapie traten vereinzelt Heiserkeit, Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden, Pharyngitis und allgemeine Strahlenfolgen wie Rötung, Dermatitis, Indurationen und Ödeme im Bestrahlungsbereich auf, gelegentlich ergaben sich auch Allgemeinerscheinungen wie Übelkeit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Veränderungen im Blutbild.

Symptome, die auf eine Schädigung des Rückenmarks hinweisen würden, wurden in keinem Fall festgestellt.

4. Hormontherapie

Die Schilddrüsenhormonsubstitution ist obligater Bestandteil jeder Struma-maligna-Therapie. Sie ist erforderlich

1. um eine euthyreote Stoffwechsellage aufrechtzuerhalten und um damit
2. die thyreotrope Stimulation zu unterdrücken, die beim Absinken des peripheren Hormonspiegels zu erwarten ist (13).

Sowohl experimentelle Ergebnisse als auch klinische Erfahrungen sprechen dafür, daß die Struma maligna - besonders aber ihre differenzierten Strukturen - einer thyreotropen Stimulierung hinsichtlich des Wachstums, der Progression und Regression unterliegt (11).

Mittels des TRH-Tests werden die Patienten nach ihrem individuellen Bedarf eingestellt, das heißt, daß unter Hormoneinnahme im TRH-Test durch TRH-Injektion keine weitere Stimulation von TSH hervorgerufen werden darf. Richtwert ist eine Dosis von 1 µg/kg Körpergewicht Trijodthyronin täglich (z.B. 3 x 1 Tbl. Thybon^R) (11).

Die Substitution mit synthetischem Trijodthyronin wird wegen seines geringen Jodgehaltes bei höherer biologischer Wirksamkeit bevorzugt, so daß, falls eine Jodaufnahme in den Tumor oder in Metastasen erfolgt, diese mit J¹³¹ nachgewiesen werden kann ohne durch das Hormonjod verdrängt zu werden. Außerdem wird Trijodthyronin wegen seiner kurzen biologischen Halbwertszeit bevorzugt. Schon kurze Zeit nach Absetzen der Hormonsubstitution - in der Regel bereits nach 8 bis 10 Tagen - können somit eventuell speichernde Metastasen nachgewiesen werden (13).

5. Chemotherapie

21 Patienten (10,7%) wurden meist als zusätzliche palliative Maßnahme im Endstadium beziehungsweise bei fortgeschrittener Metastasierung im Anschluß zytostatisch behandelt.

14 dieser Patienten erhielten Antimitotika (Vincristin^R), 5 Cyclophosphamid (Endoxan^R) und 2 Patienten Hydroxyharnstoff.

V. Nachuntersuchungen

Nach Abschluß der primären Behandlung wurden die Erkrankten zunächst in ein- bis zweimonatigen, später in sechsmonatigen Abständen nachuntersucht.

Neben einer internistischen Kontrolluntersuchung (Blutbild, Serumchemie, Leber- und Nierenwerte, Röntgen-Thorax, -Wirbelsäule und -Becken sowie zusätzlichen Untersuchungen entsprechend der jeweiligen Symptomatik) wurde, nachdem kurzfristig die Trijodthyroninsubstitution unterbrochen worden war, vor allem mittels eines Ganzkörperprofils nach J^{131} -speichernden Rezidiven beziehungsweise Metastasen gesucht und auf eine exakte Einhaltung der Hormonsubstitution und einen euthyreoten Mechanismus geachtet.

Wenn die vorgesehenen Nachuntersuchungstermine nicht eingehalten wurden und somit keine Informationen über den weiteren Verlauf der Erkrankung vorlagen, wurde zunächst der Hausarzt des Patienten, dann der Patient selbst angeschrieben. Waren selbst auf diesem Wege keine Informationen zu erhalten (in 14 Fällen), so wurde der Patient entsprechend der Sterbetafelmethode (25, siehe auch Tabelle 8) als "Verlorener aus dem Follow-up während des Intervalls" gewertet.

VI. Ergebnisse unserer Klinik

1. Zusammensetzung des Krankengutes

1.1. Geschlechtsverteilung

Das Geschlechtsverhältnis von Männern zu Frauen betrug 1 : 1,84 (siehe Tabelle 3). Diese Zahl deckt sich in etwa mit dem von GREWE (9) ermittelten Geschlechtsverhältnis. Andere Autoren geben ein Verhältnis von bis zu 1 : 3,5 an (3, 16).

Aus der Übersicht ist zu entnehmen, daß Frauen bevorzugt an differenzierten, Männer hingegen häufiger an entdifferenzierten Karzinomen erkrankten.

	männlich	:	weiblich
Differenziertes Schilddrüsenkarzinom	1 (38)	:	1,97 (75)
papilläres Karzinom	1 (14)	:	2,72 (38)
follikuläres Karzinom	1 (24)	:	1,54 (37)
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	1 (3)	:	0,66 (2)
Entdifferenziertes Schilddrüsenkarzinom	1 (23)	:	1,65 (38)
Sarkom der Schilddrüse	1 (4)	:	1,25 (5)
Insgesamt	1 (69)	:	1,84 (127)

Ohne nähere Beschreibung der Histologie: 8 Patienten

Tab. 3: Geschlechtsverteilung bei Struma maligna unterschiedlicher Histologie

1.2. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der Männer zur Zeit der Operation beziehungsweise Erstbehandlung betrug 60 Jahre, das der Frauen 56 Jahre.

Der Altersgipfellauf bei Männern zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren (siehe

Abbildung 2).

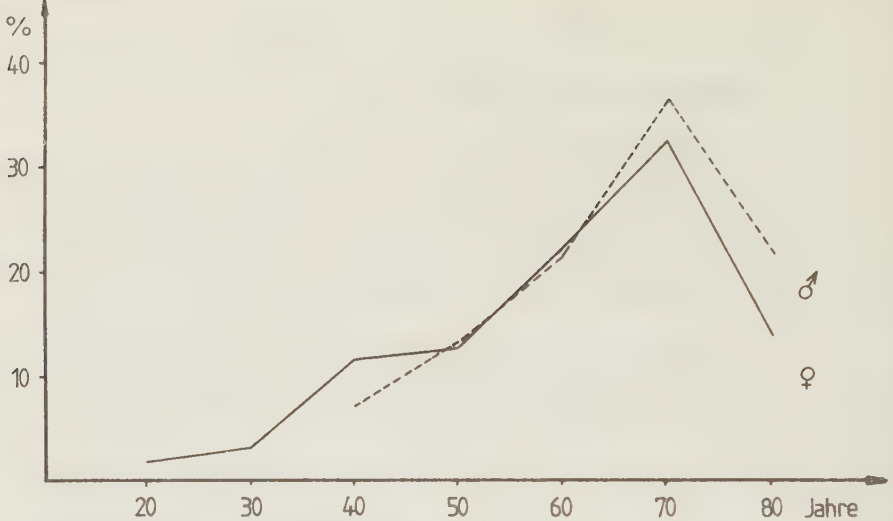


Abb. 2: Altersverteilung bei Behandlungsbeginn der Struma maligna, getrennt für Frauen und Männer

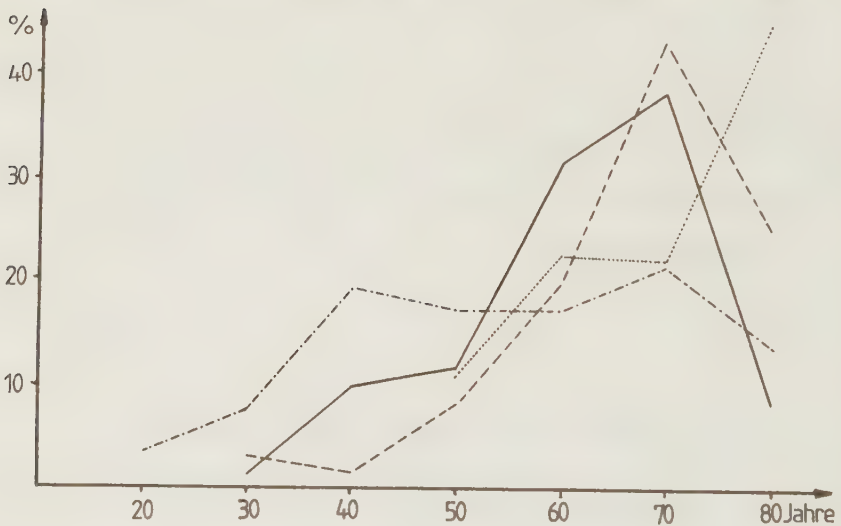


Abb. 3: Altersverteilung bei Behandlungsbeginn in Abhängigkeit von der Histologie:

- papilläres Karzinom
- follikuläres Karzinom
- · - · - entdifferenziertes Karzinom
- Sarkom

Jüngere Patienten (bis 50 Jahre) erkrankten häufiger an differenzierten Karzinomen (papillär und follikulär), während

bei Patienten im Alter zwischen 60 und 80 Jahren gehäuft entdifferenzierte Tumoren beziehungsweise Sarkome auftraten (siehe Abbildung 3).

1.3. Histologie

Erfreulicherweise hat sich eine einheitliche histologische Klassifizierung der malignen Schilddrüsentumoren, wie sie von der WHO empfohlen wird (Tabelle 4), weitgehend durchgesetzt (10, 19, 22, 25). Lediglich bei 8 Patienten (4,1% der hier untersuchten Fälle) fehlte eine nähere Beschreibung der Histologie, die Diagnose "Struma maligna" war jedoch auch in diesen Fällen gesichert.

I. Epitheliale Tumoren

A. Gutartige

1. follikuläres Adenom
2. andere

B. Maligne

1. follikuläres Karzinom
2. papilläres Karzinom
3. Pflasterzellkarzinom
4. undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
 - a) Spindelzelltyp
 - b) Riesenzelltyp
 - c) kleinzelliger Typ
5. medulläres Karzinom

II. Nichtepitheliale Tumoren

A. Gutartige

B. Maligne

1. Fibrosarkom
2. andere

III. Verschiedene Tumoren

1. Karzinosarkom
2. malignes Hämangioendotheliom
3. maligne Lymphome
4. Teratome

IV. Metastasen

V. Unklassifizierbare Tumoren

VI. Tumorartige Veränderungen

Tab. 4: Histologische Klassifizierung der Schilddrüsenschwülste nach der WHO 1974 (10)

Zu B.1. Follikuläres Karzinom

Follikuläre Karzinome dürfen keine papillären Anteile aufweisen, sonst werden sie den papillären Karzinomen zugeordnet. Sie metastasieren im Gegensatz zu den papillären Karzinomen vorwiegend auf dem Blutweg (10). Der frühere Begriff der "wuchernden Struma Langhans" entspricht einem follikulären Karzinom in rein trabekulärem Strukturmuster (22), der sogenannte "Hürthle-Zelltumor" entspricht ebenfalls einem follikulär wachsenden Adenokarzinom (3, 9).

Somit konnten 31,1% der untersuchten Fälle dem Begriff "follikuläres Karzinom" zugeordnet werden.

Zu B.2. Papilläres Karzinom

Alle Tumoren mit eindeutigen Papillen werden als papilläre Karzinome bezeichnet, selbst wenn ausgedehnte follikuläre Anteile vorhanden sind, ja sogar wenn die Tumoren fast rein follikulär gebaut sind. Papilläre Karzinome metastasieren frühzeitig in regionäre Lymphknoten. Eine Halslymphknotenmetastase ist damit nicht selten erstes klinisch faßbares Zeichen eines kleinen, äußerlich nicht erkennbaren papillären Schilddrüsenkarzinoms (10).

Gemäß dieser Definition entsprachen in unserer Studie 26,5% der Tumoren einem papillären Karzinom.

Zu B.4. Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom

Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome können spindelig, riesenzellig oder kleinzellig sein (10). Sie sind eine Gruppe prognostisch geringfügig unterschiedlicher Tumorarten. Das kleinzellige diffuse Karzinom hat eine höhere Überlebensrate als großzellige Karzinome vom diffusen Strukturtyp (22).

Insgesamt waren 31,1% der Patienten an einem undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankt.

Zu B.5. Medulläres Karzinom

Die medullären Schilddrüsenkarzinome sind nicht als Abkömmlinge der eigentlichen Follikelzellen, sondern der C-Zellen, das heißt der calcitoninbildenden Zellen, aufzufassen. Sie werden deshalb in der Nomenklatur der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (19) einfach als C-Zell-

Karzinome bezeichnet. Neben den klassischen Formen kommen zahlreiche Varianten vor, die Karzinoiden, Paraganglien, ja sogar anaplastischen Karzinomen gleichen können. Selbst bei den unruhigsten Zellbildern ist die Prognose derartiger Geschwülste in der Regel aber relativ gut (10). Der Tumor wächst gewöhnlich langsam und metastasiert häufig in die Leber. Calciumstoffwechselstörungen werden meist nicht beobachtet (22).

Medulläre Karzinome traten bei 2,6% unseres Krankengutes auf.

Zu II.B. Sarkome

An einem Sarkom der Schilddrüse erkrankten 4,6% der Patienten.

	n	%
Follikuläres Karzinom	61	31,1%
Papilläres Karzinom	52	26,5%
Undifferenziertes Karzinom	61	31,1%
Medulläres Karzinom	5	2,6%
Sarkom	9	4,6%
"Struma maligna"	8	4,1%
Insgesamt	196	100,0%

Tab. 5: Histologische Diagnosen bei 196 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

1.4. Stadieneinteilung

Die Klassifizierung erfolgte nach dem TNM-System, empfohlen von der UICC (29). Für den Bereich der Schilddrüse ist das TNM-System folgendermaßen definiert:

T - Primärtumor

TO Kein tastbarer Tumor.

T1 Ein einzelner Tumor, der auf die Drüse beschränkt ist.

Keine Behinderung der Beweglichkeit oder keine Deformierung der Drüse oder normaler Palpationsbefund bei Defekt im Szintigramm.

T2 Multiple Tumoren oder ein einzelner Tumor, der eine

Deformierung der Drüse verursacht. Keine Einschränkung ihrer Beweglichkeit.

T3 Der Tumor dehnt sich über die Drüse hinaus aus, was durch ihre Fixierung oder durch die Infiltration benachbarter Strukturen nachgewiesen werden kann (Kapselinfiltration bzw. -durchbruch).

N - Regionale Lymphknoten

NO Keine palpablen Lymphknoten.

N1 Bewegliche, homolaterale Lymphknoten.

N1a Die Lymphknoten werden als nicht befallen betrachtet.

N1b Die Lymphknoten werden als befallen betrachtet.

N2 Bewegliche, kontralaterale oder bilaterale Lymphknoten.

N2a Die Lymphknoten werden als nicht befallen betrachtet.

N2b Die Lymphknoten werden als befallen betrachtet.

N3 Fixierte Lymphknoten.

M - Fernmetastasen

MO Keine Fernmetastasen nachweisbar.

M1 Fernmetastasen vorhanden.

Wie aus Tabelle 6 zu entnehmen ist, befanden sich nur 26 Patienten (13,3%) klinisch gesichert im Frühstadium, das heißt der Tumor war auf die Drüse beschränkt und es fanden sich keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen (T1NO MO, T1N1aMO, T2NOMO, T2N1aMO, T2N2aMO).

Bei 98 Patienten (50%) hatte der Tumor die Organgrenze bereits überschritten und benachbarte Strukturen infiltriert (T3). 36 dieser Patienten (36,7%) wiesen bei Behandlungsbeginn bereits Fernmetastasen auf. Insgesamt befanden sich 120 Erkrankte (61,2%) bei Beginn der Behandlung im Stadium T3 und/oder es wurden Fernmetastasen diagnostiziert.

Eine Früherkennung des Schilddrüsenkarzinoms erfolgte also relativ selten (lediglich in 13,3% der Fälle), während sich der Rest der Erkrankten bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befand und somit von Anfang an eine ungünstigere Prognose hatte.

		MO	M1	Mx
T1	NO	7	-	-
n=14	N1a	1	-	-
7,2%	N1b	2	-	-
	N2b	2	-	-
	Nx	1	1	-
T2	NO	15	-	-
n=42	N1a	2	-	-
21,4%	N1b	5	1	-
	N2a	1	-	-
	N2b	3	1	-
	N3	2	1	-
	Nx	7	4	-
T3	NO	9	-	-
n=98	N1a	2	-	-
50,0%	N1b	10	1	1
	N2a	1	-	-
	N2b	7	6	-
	N3	3	12	-
	Nx	22	17	7
Tx	NO	6	-	-
n=42	N1a	1	-	-
21,4%	N1b	6	-	1
	N2b	1	1	-
	N3	1	1	-
	Nx	10	12	2
n=196	n	127	58	11
100%	%	64,8	29,6	5,6

x: Eine ausreichend zuverlässige Information liegt nicht vor.

Tab. 6: Klassifizierung nach dem TNM-System (n=196)

1.5. Metastasierung

Im gesamten Beobachtungszeitraum traten bei 135 Patienten (68,9%) klinisch gesicherte Metastasen auf. 27 Patienten (13,8%) blieben metastasenfrei, in 35 Fällen (17,9%) wurden lediglich Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Bei weiteren 17 Patienten (8,7%) lag keine ausreichende Information über die Existenz von Lymphknotenmetastasen vor, Fernmetastasen konnten aber auch bei ihnen ausgeschlossen werden.

Lymphknotenmetastasen traten insgesamt bei 91 Erkrankten (46,4%) auf, Fernmetastasen wurden bei 100 Patienten (51%) nachgewiesen. In 17 Fällen (8,7%) waren keine Informationen über das Auftreten von Fernmetastasen zu erhalten.

Bei der Fernmetastasierung war am häufigsten die Lunge betroffen (77 Patienten = 39,3%). Skelettmetastasen traten in 45 Fällen auf (23%), Lebermetastasen bei 12 Patienten (6,1%), andere Regionen wie Gehirn oder Haut waren in 14 Fällen betroffen (7,1%), siehe auch Tabelle 7.

Im Vergleich der einzelnen Histologien untereinander ist auffällig, daß bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom relativ häufig Lymphknotenmetastasen auftraten (55,8%), Fernmetastasen jedoch lediglich bei 28,8% der Fälle nachzuweisen waren (siehe Tabelle 8). Beim undifferenzierten Karzinom war eine relativ hohe Beteiligung der Leber unter den Fernmetastasen bemerkenswert (11,5% gegenüber dem Gesamtdurchschnitt von 6,1%), siehe auch Tabelle 7.

Histologie	Jahre nach Behandlungs- beginn	lok.LK	Lunge	Leber	Skelett	andere Bereiche
follikulär- res Karzi- nom	0	15	12	-	6	1
	0-1/2	6	3	-	1	1
	1/2-3	4	7	1	11	1
	3-5	2	4	1	3	2
n=61	5-10	1	2	-	3	1
	Insgesamt	23*	28	2	18*	6
	(%)	(37,7%)	(45,9%)	(3,3%)	(29,5%)	(9,8%)
papilläres Karzinom	0	27	5	1	5	-
	0-1/2	1	1	-	2	-
	1/2-3	1	1	-	1	-
	3-5	-	-	-	-	1
n=52	5-10	1	1	-	-	-
	>10	-	1	1	1	-
	Insgesamt	29*	9	2	9	1
	(%)	(55,8%)	(17,3%)	(3,8%)	(17,3%)	(1,9%)
undiffe- renziertes Karzinom	0	20	16	2	4	1
	0-1/2	4	7	1	2	3
	1/2-3	6	4	2	3	-
	3-5	2	2	2	4	-
n=61	5-10	1	1	-	1	2
	Insgesamt	27*	30	7	12*	6
	(%)	(44,3%)	(49,2%)	(11,5%)	(19,7%)	(9,8%)
medulläres Karzinom	0	1	1	-	-	-
	0-1/2	1	-	-	-	1
	1/2-3	1	-	-	-	-
n=5	5-10	-	-	-	1	-
	>10	1	-	-	-	-
	Insgesamt	4	1	-	1	1
	(%)	(80%)	(20%)	-	(20%)	(20%)
Sarkom	0	4	4	-	-	-
	0-1/2	2	1	-	1	-
n=9	1/2-3	1	1	-	1	-
	3-5	-	-	-	1	-
	Insgesamt	6*	6	-	3	-
	(%)	(66,7%)	(66,7%)	-	(33,3%)	-
"Struma maligna"	0	1	2	1	1	-
	1/2-3	-	-	-	1	-
	>10	1	1	-	-	-
n=8	Insgesamt	2	3	1	2	-
	(%)	(25%)	(37,5%)	(12,5%)	(25%)	-
Insgesamt	0	68	40	4	16	2
	0-1/2	14	12	1	6	5
n=196	1/2-3	13	13	3	17	1
	3-5	4	6	3	8	3
	5-10	3	4	-	5	3
	>10	2	2	1	1	-
	Insgesamt	91*	77	12	45*	14
	(%)	(46,4%)	(39,3%)	(6,1%)	(23,0%)	(7,1%)

w: Bei einigen Patienten traten im Verlauf der Krankheit mehrmals (an verschiedenen Körperstellen) gleichartige Metastasen auf.

Tab. 7: Auftreten von Metastasen In Abhängigkeit von Histologie und Behandlungsdauer

Histologie: follikul. papill. undiff. medull. Sarkom Str.mal.						
	n=61	n=52	n=61	n=5	n=9	n=8
Lymphknoten- metastasen:						
bei Behand- lungsbeginn	15 (24,6%)	27 (51,9%)	20 (32,8%)	1 (20,0%)	4 (44,4%)	1 (12,5%)
im Verlauf der Erkran- kung*	8 (13,1%)	2 (3,8%)	7 (11,5%)	3 (60,0%)	2 (22,2%)	1 (12,5%)
Insgesamt	23 (37,7%)	29 (55,8%)	27 (44,3%)	4 (80,0%)	6 (66,7%)	2 (25,0%)
Fern- metastasen:						
bei Behand- lungsbeginn	17 (27,9%)	10 (19,2%)	23 (37,7%)	1 (20,0%)	4 (44,4%)	3 (37,5%)
im Verlauf der Erkran- kung*	17 (27,9%)	5 (9,6%)	15 (24,6%)	2 (40,0%)	2 (22,2%)	1 (12,5%)
Insgesamt	34 (55,7%)	15 (28,8%)	38 (62,3%)	3 (60,0%)	6 (66,7%)	4 (50,0%)
*: Bei Behandlungsbeginn waren noch keine Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen nachgewiesen worden.						

Tab. 8: Anzahl der Patienten mit Metastasen unterschiedlicher Histologie

1.6. Radiojodspeicherung

Mit zunehmender Differenzierung nimmt auch die Radiojodspeicherung vom undifferenzierten Karzinom (15,8%) über das papilläre Karzinom mit 46,7% speichernder Metastasen bis zum Follikulären Karzinom (47,1%) zu. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom sowie beim Sarkom der Schilddrüse fand sich keine Radiojodspeicherung (siehe auch Tabelle 9).

Dieses Ergebnis entspricht in etwa den Angaben von EM-RICH und HEINZE/SCHINEIS (8, 14).

Histologie	Patienten	Fernmetastasen		speichernde Metast.	
	n	n	%	n	%
follikuläres Karzinom	61	34	(55,7%)	16	(47,1%)
papilläres Karzinom	52	15	(28,8%)	7	(46,7%)
undifferen- ziertes K.	61	38	(62,3%)	6	(15,8%)
medulläres Karzinom	5	3	(60,0%)	-	-
Sarkom	9	6	(66,7%)	-	-
"Struma maligna"	8	4	(50,0%)	2	(50,0%)
Insgesamt	196	100	(51,0%)	31	(31,0%)

Tab. 9: Häufigkeit von Fernmetastasen und deren Radiojod-
speicherung in Abhängigkeit von der Histologie

2. Behandlungsergebnisse

Im gesamten Beobachtungszeitraum verstarben 98 Patienten (50%). Zwei Patienten verstarben mit Sicherheit nicht an den Folgen ihrer Erkrankung, jedoch wurden auch sie als am Karzinom verstorben gewertet.

Sämtliche Überlebensraten wurden nach der Sterbetafelmethode bestimmt (29). Das Schicksal von 14 Patienten blieb ungeklärt. Sie wurden als "Verlorene aus dem Follow-up des Intervalls" gewertet. (siehe Tabelle 10).

1	2	3	4	5	6
Jahre der Beobachtung	Lebende zu Beginn des Intervalls	Gestorbene während des Intervalls	Verlorene aus dem Follow-up des Intervalls	Lebend ausgeschiedene während des Intervalls	Effektive Anzahl der dem Risiko des Sterbens ausgesetzten Patienten
i bis i+1	l_i	d_i	u_i	w_i	$n_i = l_i - \frac{(u_i + w_i)}{2}$
7	8	9			
Jährliche Sterbensrate	Jährliche Überlebensrate	Kumulative Überlebensrate bis zum Ende des Intervalls			
$q_i = \frac{d_i}{n_i}$	$P_i = 1 - q_i$	$P_i = P_1 \times P_2 \dots \times P_i$			

Tab. 10: Berechnung von Überlebensraten mit der Sterbetafelmethode. Der gewählte Beginn zur Berechnung des Überlebens ist das Datum der ersten Behandlung (29).

Die Prognose einer Struma maligna wird durch folgende Faktoren beeinflusst, selbst wenn ein einheitliches Therapieschema angestrebt wird:

2.1. Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Geschlecht

Die 50%-Überlebensrate betrug bei Frauen 4,55 Jahre, bei Männern 3,1 Jahre.

Als Ursache dafür könnte eine Rolle spielen, daß

1. mehr Frauen als Männer an differenzierten Karzinomen erkrankten, deren Prognose günstiger ist, und
2. das Durchschnittsalter der Männer höher ist als das der Frauen(11).

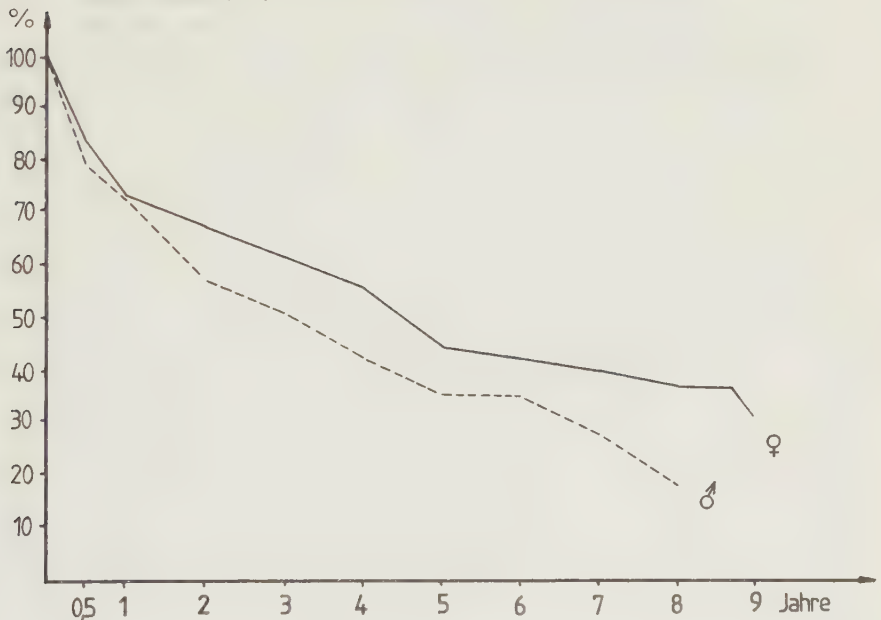


Abb. 4: Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Geschlecht

2.2. Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn

Das Patientengut wurde in zwei Gruppen geteilt:

1. Patienten, die bei Behandlungsbeginn jünger als 45 Jahre waren und
2. Patienten, die bei Behandlungsbeginn älter als 45 Jahre waren.

Es zeigte sich, daß im Gegensatz zu anderen Tumoren bei der Struma maligna jüngere Patienten eine weitaus bessere Prognose haben als Kranke in fortgeschrittenem Alter.

Die Überlebensraten betrugen nach 5 Jahren für Patienten bis zu einem Alter von 45 Jahren 73,3%, für ältere Patienten lediglich 34,1%. Die 50%-Überlebensrate betrug für die Über-45-jährigen 3,15 Jahre, für die jüngeren Patienten war sie größer als 8 Jahre (siehe Abbildung 5).

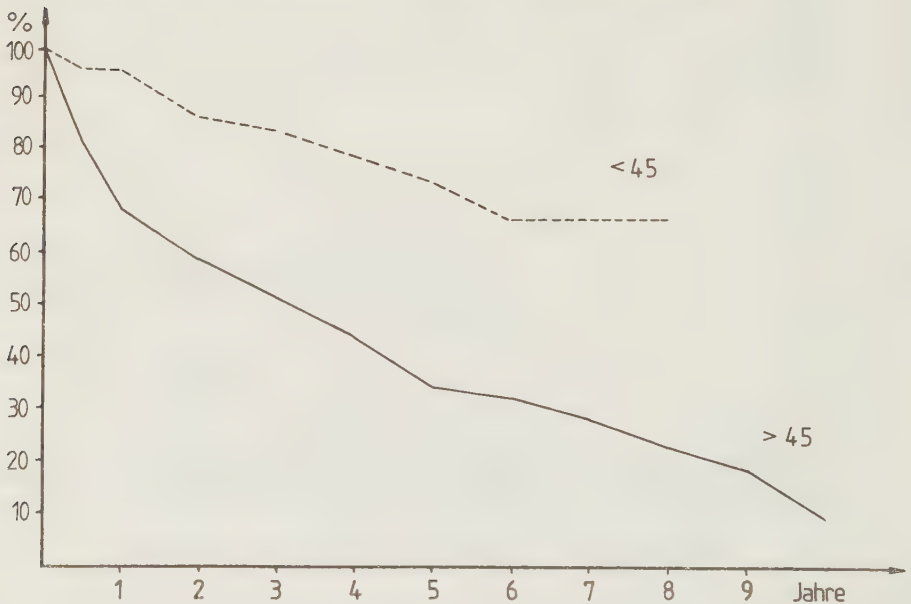


Abb. 5: Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn

2.3. Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Histologie

Wie bereits feststeht (3, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 32) haben Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eine weitaus bessere Prognose als solche mit undifferenzierter Histologie. Bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom betrug die 50%-Überlebensrate mehr als 7 Jahre, beim follikulären 4,9 Jahre, beim undifferenzierten Karzinom 0,9 Jahre und beim Schilddrüsen Sarkom lediglich 0,7 Jahre.

Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen beim papillären Karzinom bei 76,2%, beim follikulären bei 49,5% und beim undifferenzierten Karzinom bei 19,7%.

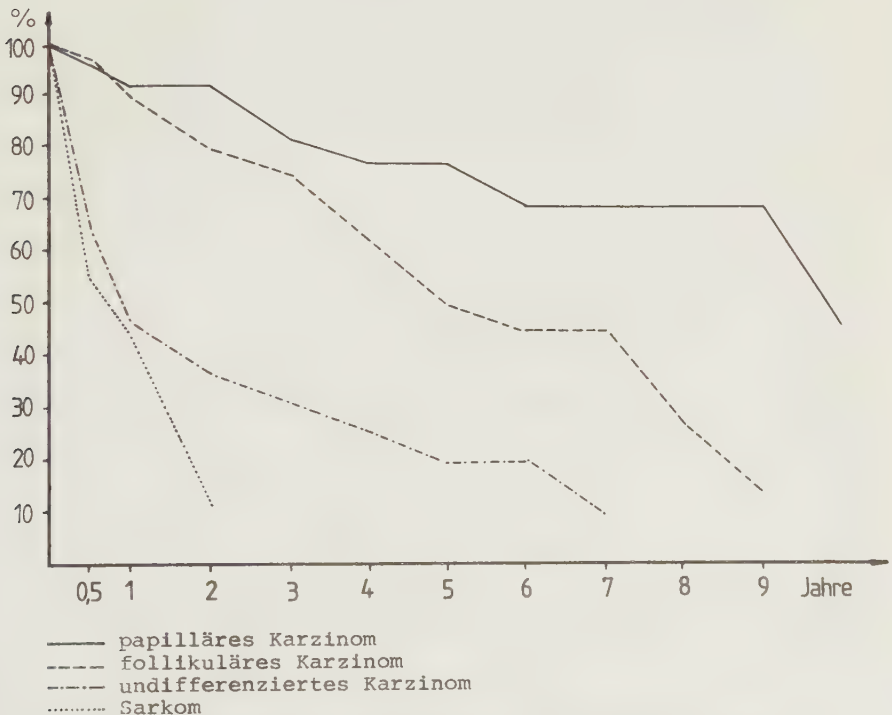


Abb. 6: Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Histologie

2.4. Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Tumorausbreitung

Erwartungsgemäß hatten Patienten im Frühstadium (T1-2NON1aN2aMO) die beste Prognose. Bei ihnen betrug die 50%-Überlebensrate mehr als 9 Jahre, die 5-Jahres-Überlebensrate 80% (siehe Abbildung 7).

Patienten, bei denen der Tumor zwar auf die Drüse beschränkt war, aber bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufgetreten waren (T1-2N1bN2bN3MO-1) hatten eine 50%-Überlebensrate von 7,2 Jahren und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 63,4%.

Hatte der Tumor die Organgrenze bereits überschritten, bestanden aber bei Behandlungsbeginn noch keine Fernmetastasen, so betrug die 50%-Überlebensrate 4,8 Jahre und die 5-Jahres-Überlebensrate 48,5%.

Weitaus die schlechteste Prognose wiesen Erkrankte im Spätstadium (T3M1) auf. Bei ihnen lag die 50%-Überlebensrate nur bei 0,8 Jahren und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 8,1%.

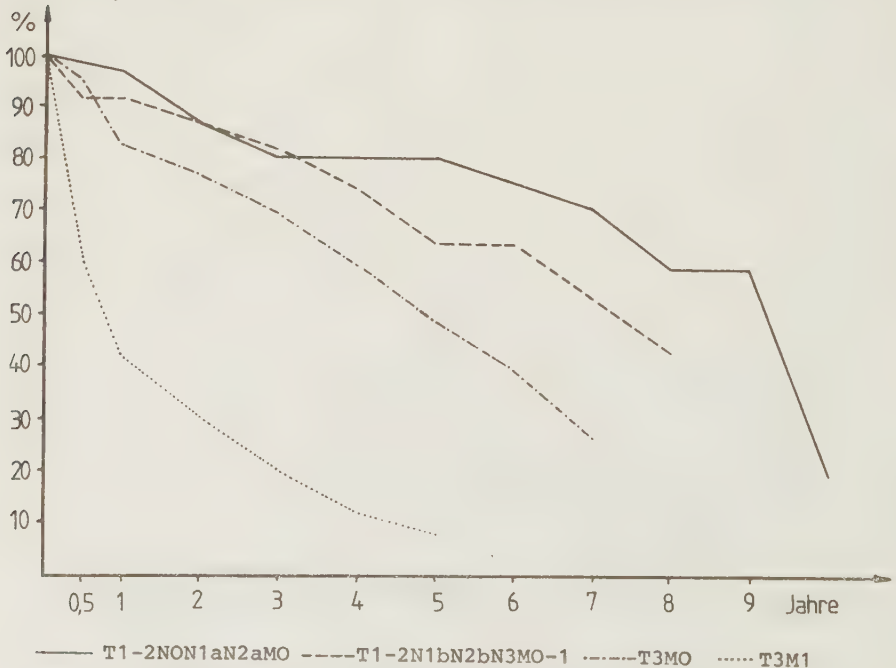


Abb. 7: Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Tumorausbreitung

2.5. Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Radiojod-speicherung der Fernmetastasen

Die Überlebensraten der Patienten mit radiojodspeichernden Fernmetastasen waren erheblich höher als bei jenen mit nicht speichernden Metastasen.

Bei Patienten mit speichernden Metastasen betrug die 50%-Überlebensrate 4,7 Jahre und die 5-Jahres-Überlebensrate 43,5%.

Fand sich keine Speicherung, so lag die 50%-Überlebensrate bei 0,7 Jahren und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 3,5%.

Die günstige Prognose bei speichernden Metastasen ist vor allem auf die hier mögliche selektive Strahlentherapie zurückzuführen.

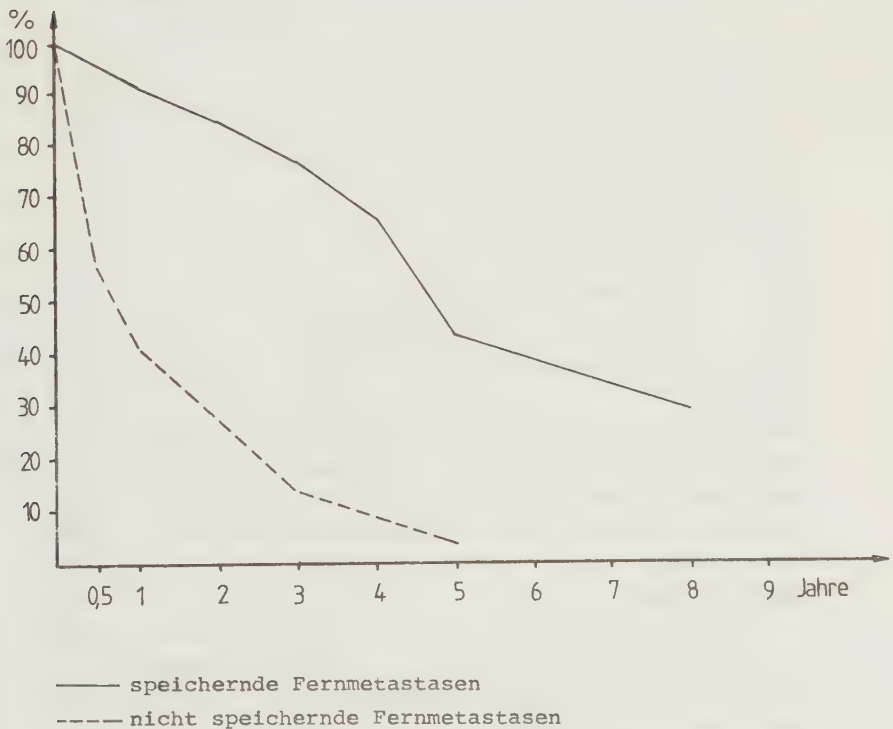


Abb. 8: Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Radiojod-speicherung der Fernmetastasen

2.6. Überlebenszeit nach Auftreten von Lokalrezidiven

Bei 14 Patienten (7,1%) traten Lokalrezidive auf, die die Überlebenszeit stark beeinflussten (Abbildung 9). Nach Auftreten des Rezidivs betrug die 50%-Überlebensrate 1,2 Jahre, die 2-Jahres-Überlebensrate 19,7%.

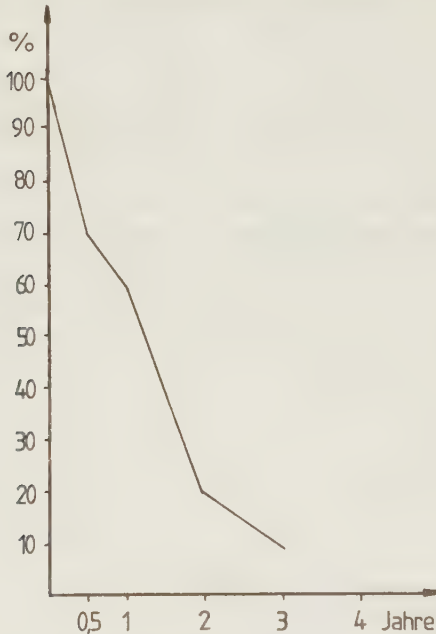


Abb. 9: Überlebenszeit nach Auftreten von Rezidiven

Bei fünf Patienten trat das Rezidiv innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn auf, bei vier Patienten innerhalb des ersten Jahres, in einem Fall nach vier Jahren und in zwei Fällen nach mehr als acht Jahren. Sechs der Patienten waren zuvor bereits über ein Struma-T-Feld bestrahlt worden.

Neun Patienten (64,3%) hatten sich bei Therapiebeginn bereits im Stadium T3 befunden, das heißt der Tumor hatte die Organgrenze bereits überschritten. Bei sechs Patienten bestanden Fernmetastasen.

Die Rezidive verteilten sich wie folgt auf die einzelnen histologischen Gruppen:

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom:	4 Patienten
Papilläres Schilddrüsenkarzinom:	1 Patient
Undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom:	5 Patienten
Medulläres Schilddrüsenkarzinom:	1 Patient
Sarkom der Schilddrüse:	2 Patienten
"Struma maligna":	1 Patient

Die Therapie des Lokalrezidivs erfolgte bei 7 Patienten mittels Bestrahlung über ein Struma-T-Feld, bei zwei Patienten mit Radiojod, bei einem Patienten wurden Bestrahlung und Radiojod kombiniert. Drei Patienten erhielten Zytostatika, bei einem Patienten erfolgte keine Therapie, da er unmittelbar nach Auftreten des Rezidivs verstarb.

Diskussion

Beim Vergleich der Behandlungsergebnisse verschiedener Kliniken stößt man häufig auf die Schwierigkeit, daß Faktoren, die den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen, nicht immer ausreichend beachtet wurden bzw. nicht einheitlich definiert waren. Folgende Punkte sollten in einer Studie berücksichtigt werden: Tumorhistologie, Tumorstadium, Lebensalter bei Diagnosestellung, Geschlecht und therapeutische Maßnahmen (2, 14, 20). So hat sich zwar eine einheitliche histologische Klassifizierung der malignen Schilddrüsentumoren, wie sie von der WHO empfohlen wird (10), mittlerweile weitgehend durchgesetzt, doch will man ältere Ergebnisse mit neueren vergleichen, so ergeben sich erhebliche Schwierigkeiten durch die unterschiedliche histologische Klassifizierung. Nicht selten ist eine Nachklassifizierung unumgänglich. Ähnliches gilt für die Stadieneinteilung.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Zusammensetzung des Krankengutes hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung, der histologischen Diagnose, der Tumorausbreitung, dem Auftreten von Metastasen, insbesondere von radiojodspeichernden, beurteilt.

Das Geschlechtsverhältnis von Männern zu Frauen betrug 1:1,84 und deckt sich somit in etwa mit dem von GREWE (9) ermittelten Verhältnis. In früheren Studien unserer Klinik (11, 12, 14) hatte das Verhältnis zwischen 1:2,2 und 1:2,4 betragen. Die geschlechtsbezogene Verteilung maligner Schilddrüsentumoren zuungunsten der Frauen weist auf den weitgehend ungeklärten direkten oder indirekten Einfluß der Geschlechtshormone hin (2).

Der Altersgipfel bei Erstbehandlung lag bei Männern zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren; im Vergleich zu früheren Studien unserer Klinik änderte sich also die Altersverteilung nicht (11, 12, 14). Jüngere Patienten erkrankten häufiger an differenzierten Karzinomen, während bei Patienten im Alter zwischen 60 und 80 Jahren gehäuft undifferenzierte Tumoren bzw.

Sarkome auftraten. Die histologische Untersuchung ergab bei 57,6% der Patienten ein differenziertes (follikuläres oder papilläres), bei 31,1% ein undifferenziertes Karzinom. Bei 2,6% unserer Patienten lag ein medulläres Karzinom, bei 4,6% ein Sarkom vor. Lediglich bei 4,1% fehlte eine nähere Beschreibung der Histologie. BIRSACK et al. (7) fanden zum Vergleich in ihrer Studie in 47,5% der Fälle ein papilläres, in 40,2% ein follikuläres und nur in 15,3% der Fälle ein undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom.

Eine Früherkennung des Schilddrüsenkarzinoms gelang nach wie vor relativ selten, das heißt lediglich bei 13,3% unserer Patienten war der Tumor auf die Drüse beschränkt und es fanden sich keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Der Rest der Erkrankten befand sich bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium und hatte somit von Anfang an eine schlechtere Prognose.

Im Krankheitsverlauf traten bei 135 Patienten (68,9%) klinisch gesicherte Metastasen auf. 27 Patienten blieben metastasenfrei. In 35 Fällen (17,9%) wurden lediglich Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Fernmetastasen traten bei 51% der Patienten auf. Bei der Fernmetastasierung war am häufigsten die Lunge betroffen, gefolgt von Skelettmastasen. Beim undifferenzierten Karzinom war eine relativ hohe Beteiligung der Leber unter den Fernmetastasen bemerkenswert, während bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom relativ häufig Lymphknotenmetastasen auftraten, wie es auch von HEDINGER (10) beschrieben wird. Nach MAZZAFERRI et al. (24) hat das Auftreten von Lymphknotenmetastasen beim papillären Karzinom jedoch keinen Einfluß auf die Prognose.

Mit zunehmender Differenzierung nimmt auch die Radiojodspeicherung vom undifferenzierten über das papilläre bis zum follikulären Karzinom zu. Dieses Ergebnis entspricht den Angaben der Literatur.

15,8% der Patienten mit metastasierendem undifferenzierten Karzinom wiesen Radiojodspeicherung der Metastasen auf, in früheren Studien (7, 14) wurde eine Speicherung von 19% bzw. 20,8% festgestellt.

Die Behandlung der Stuma maligna basiert in unserer Klinik auf einem Therapiekonzept, das aus folgenden fünf Schritten besteht:

1. Thyreoidektomie
2. Radiojodtherapie
3. externe Strahlentherapie
4. Hormonsubstitution
5. Chemotherapie.

Unter gewissen, genau definierten Voraussetzungen kann auf die Radiojodtherapie und die externe Strahlentherapie verzichtet werden. Die Chemotherapie kommt nur als Ultima ratio in Frage.

1. 91,3% unserer Patienten konnten operiert werden. Angestrebt wird eine möglichst vollständige Entfernung des Organs. In 10% wurde eine Thyreoidektomie mit Neckdissection durchgeführt, in 51,4% eine Thyreoidektomie, in 36,9% wurde nur subtotal strumektomiert. Von amerikanischen Arbeitsgruppen wurden subtotale Resektionsverfahren beim papillären bzw. follikulären Schilddrüsenkarzinom empfohlen (24, 34). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß in der Studie von MAZZAFERRI et al. (24) in 90% der Fälle ein lokal begrenztes Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurde. Vergleichbare Ergebnisse bei nicht radikal behandelten Patienten liegen im europäischen Schrifttum nicht vor (?). Aufgrund der guten Behandlungsergebnisse sehen wir derzeit keinen Anlaß gegeben, die Anwendung der bisher in Europa empfohlenen möglichst totalen Thyreoidektomie bei Schilddrüsenkarzinom (1, 2, 3, 13, 27) in Frage zu stellen.
2. Bei 53,1% unserer Patienten wurde eine Radiojodtherapie durchgeführt. Hier herrscht eine sehr unterschiedliche Indikationsstellung (2). MAZZAFERRI und Mitarbeiter (24) setzen diese Therapieform nur in 20% der papillären Karzinome ein, BIRSACK et al. (2) dagegen bei 96,4% ihrer Patienten mit Schilddrüsenkarzinom. Wir führen eine Radiojodtherapie durch, wenn bei maximal stimuliertem endogenen TSH die postoperative Restspeicherung im Schild-

drüsenbett nach 24 Stunden mehr als 2% beträgt oder wenn radiojodspeichernde Metastasen vorliegen. Die Radiojodtherapie wird nicht durchgeführt beim medullären Schilddrüsenkarzinom sowie bei Niereninsuffizienz, da es in diesem Fall zu einer unverträglich hohen Ganzkörperbelastung kommt. Beim entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinom wird von Fall zu Fall gesondert über die Radiojodtherapie diskutiert, wobei wir die inoperablen Formen primär der externen Strahlentherapie zuführen.

3. Eine externe Strahlentherapie wurde bis auf eine Ausnahme bei allen Patienten durchgeführt, 99,3% wurden im Strumabereich bestrahlt. In der letzten Studie unserer Klinik (14) kam eine externe Strahlentherapie bei 73,9% der Patienten zur Anwendung. Wir führen eine externe Strahlentherapie durch, wenn der Tumor die Organgrenze überschritten hatte (Stadium T3), im Stadium T1 und T2 dann, wenn Lymphknotenmetastasen vorlagen.
4. Die anschließende Schilddrüsenhormonsubstitution erfolgt an unserer Klinik bis zum 3. Jahr soweit verträglich mit Trijodthronin. Wegen seiner kurzen biologischen Halbwertszeit können bereits 3 - 10 Tage nach Absetzen der Hormonsubstitution Metastasen oder Rezidive auf ihre Jodspeicherung überprüft und gegebenenfalls sofort therapiert werden. Bei fehlender Progression kann nach 3 Jahren Trijodthyronin durch ein T₃/T₄-Mischpräparat ersetzt werden. Andere Autoren (2) sprechen sich für eine Dauerbehandlung mit reinem T₄ aus.
5. Eine Chemotherapie erfolgte bei 10,7% unserer Patienten meist als zusätzliche palliative Maßnahme im Endstadium bzw. bei fortgeschrittener Metastasierung.

Eine unablässige Voraussetzung für die Verbesserung der Therapieergebnisse ist eine lebenslange regelmäßige Kontrolluntersuchung. Sie setzt sich zusammen aus

1. klinischer Untersuchung,

2. laborchemischen Untersuchungen,
3. Röntgenaufnahme der Lunge bzw. des Skeletts bei entsprechenden Beschwerden und
4. Radiojodtest nach Absetzen der Hormonsubstitution mit Ganzkörperszintigramm.

Die Skelettszintigraphie wird an unserer Klinik nicht routinemäßig im Rahmen der Schilddrüsenkarzinom-Nachsorge durchgeführt.

Seit 1981 wird in unserem Hause zusätzlich die Thyreoglobulinkonzentration radioimmunologisch bestimmt, um auf diese Weise eventuelle Rezidive oder Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome nachzuweisen. Eigene Untersuchungen über die Aussagekraft und Brauchbarkeit dieser Methode liegen bisher noch nicht vor. In der Literatur wird die Zuverlässigkeit der Methode teils noch bezweifelt (19), andere Autoren (5) sehen in der Thyreoglobulinbestimmung bereits jetzt teilweise einen Ersatz für die Kontrollszintigramme mit Radiojod.

Ein Hauptziel dieser Arbeit war es, die durch externe Strahlentherapie hervorgerufenen Nebenwirkungen zu eruieren. Vereinzelt traten Heiserkeit, Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden, Pharyngitis und allgemeine Strahlenfolgen wie Rötung, Dermatitis, Indurationen und Ödeme im Bestrahlungsbereich auf, gelegentlich ergaben sich auch Allgemeinerkrankungen wie Übelkeit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Veränderungen im Blutbild. Gravierende Nebenwirkungen, insbesondere eine Schädigung der Rückenmarks, wurden in keinem Fall festgestellt.

Weiterhin wurden die Behandlungsergebnisse in dieser Studie unter dem Aspekt der Abhängigkeit der Überlebenszeit von Geschlecht, Alter, Histologie, Tumorausbreitung, Radiojodspeicherung und Auftreten von Lokalrezidiven betrachtet.

Die 50%-Überlebensrate betrug bei Frauen 4,55 Jahre, bei Männern 3,1 Jahre. Als Ursache hierfür könnte eine Rolle

spielen, daß mehr Frauen als Männer an differenzierten Karzinomen erkrankten, deren Prognose günstiger ist und das Durchschnittsalter der Männer höher ist als das der Frauen (11).

Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Über-45-jährigen betrug 34,1%, für die jüngeren Patienten 73,3%. Wie bereits feststeht (3, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 32) haben Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eine weitaus bessere Prognose als solche mit undifferenzierter Histologie. Bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 76,2%, beim follikulären 49,5%, beim undifferenzierten Karzinom 19,7% und beim Sarkom die 50%-Überlebensrate lediglich 0,7 Jahre. Erwartungsgemäß hatten Patienten im Frühstadium die beste Prognose; bei ihnen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 63,4%, während sie bei Erkrankten im Spätstadium lediglich bei 3,1% lag. Die Überlebensraten der Patienten mit radiojodspeichernden Fernmetastasen waren erheblich höher als bei jenen mit nicht speichernden Metastasen. Die günstigere Prognose ist vor allem auf die hier mögliche selektive Strahlentherapie zurückzuführen. Das Auftreten von Lokalrezidiven hat einen starken Einfluß auf die Überlebenszeit. Nach Auftreten des Rezidivs betrug die 50%-Überlebensrate nur 1,2 Jahre, die 2-Jahres-Überlebensrate 19,7%.

Im Vergleich zu der an unserer Klinik zuletzt durchgeführten Studie (14) ergab sich insgesamt lediglich eine Verminderung der 50%-Überlebenszeit für das weibliche Geschlecht von 7,35 auf 4,55 Jahre, wobei allerdings vergleichsweise weniger Patientinnen an differenzierten Karzinomen erkrankten.

Eine erfreuliche 5-Jahres-Überlebensrate konnte mit 76,2% beim papillären Karzinom erzielt werden, hier ist aufgrund der unterschiedlichen histologischen Klassifizierung kein Vergleich mit unserer vorhergehenden Studie möglich. BIRSACK (7) gibt für Frauen mit papillärem Karzinom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 83%, für Männer von 78% an, MAZZAFERRI (24) eine 10-Jahres-Überlebensrate von 94,9%, wobei man jedoch berücksichtigen muß, daß in dieser Studie in 90% der Fälle ein lokal begrenzter Tumor vorlag.

Bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn älter als 45 Jahre waren, erhöhte sich die 50%-Überlebensrate von 2,2 auf 3,15 Jahre, bei Früherkennung des Karzinoms stieg die 50%-Überlebenszeit von 5 auf mehr als 9 Jahre.

Hinsichtlich der übrigen zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse herangezogenen Kriterien (restliche histologische Diagnosen, Radiojodspeicherung der Metastasen, fortgeschrittene Tumorausbreitung, Auftreten von Lokalrezidiven, männliches Geschlecht und jüngere Patientengruppe) ergaben sich im Vergleich zu unserer vorhergehenden Studie (14) keine nennenswerten Änderungen.

Durch das erwähnte Konzept ließen sich die Behandlungsergebnisse deutlich verbessern. Leider kommen jedoch noch immer zu viele Patienten in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium zur Therapie. Dies zu ändern erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hausarzt, Chirurgen, Endokrinologen, Radiologen und Onkologen.

Zusammenfassung

Zwischen dem 1.1.1970 und dem 31.7.1978 wurden an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München 196 Patienten wegen eines bösartigen Schilddrüsentumors behandelt. Die Therapie der Struma maligna setzt sich aus fünf verschiedenen Verfahren zusammen: Operation, Radiojodtherapie, externe Strahlentherapie, Behandlung mit Schilddrüsenhormonen und Chemotherapie. Nach Abschluß der primären Behandlung wurden die Patienten zunächst in ein- bis zweimonatigen, später in sechsmonatigen Abständen nachuntersucht. Frauen erkrankten häufiger an einer Struma maligna als Männer. Bei Frauen und jüngeren Patienten traten gehäuft differenzierte Schilddrüsenkarzinome auf, während bei Männern und Patienten im Alter zwischen 60 und 80 Jahren häufiger entdifferenzierte Karzinome diagnostiziert wurden. Die Früherkennung des Schilddrüsenkarzinoms erfolgte noch immer relativ selten, über 85% der Patienten befanden sich bei Therapiebeginn bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Bei 46,4% der Patienten traten im Krankheitsverlauf Lymphknoten-, bei 51% Fernmetastasen auf. Mit zunehmender Differenzierung des Primärtumors nahm auch die Radiojodspeicherung der Metastasen zu. Die Behandlungsergebnisse wurden unter dem Aspekt der Abhängigkeit der Überlebenszeit von Geschlecht, Alter, Histologie, Tumorausbreitung, Radiojodspeicherung und Auftreten von Lokalrezidiven betrachtet. Die beste Prognose hatten Patienten im Frühstadium (50%-Überlebensrate 9 Jahre), Patienten, die jünger als 45 Jahre waren und Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom. Erfreuliche Ergebnisse konnten auch bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom und bei Radiojodspeicherung der Metastasen erzielt werden (50%-Überlebensrate 4,7 bzw. 4,9 Jahre). Frauen hatten eine bessere Prognose als Männer. Besonderes Augenmerk wurde auf eventuell durch externe Strahlentherapie hervorgerufene Nebenwirkungen gerichtet. Vereinzelt traten Allgemeinerkrankungen und Irritation des Pharynx und der Haut im Bestrahlungsgebiet auf, gravierende Schäden wurden erfreulicherweise in keinem Fall festgestellt.

Literatur

1. Börner, W., R. Eichner, Chr. Reiners, G. Ruppert, R. Schaffhauser, K. Seybold: Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenmalignoms. Therapiewoche 28, 9272-9291 (1978).
2. Biersack, H.J., M. Voigt, B. Helpaß, R. Janson, W. Rau, C. Winkler: Zur Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms. Dtsch. med. Wschr. 106, 390-395 (1981).
3. Bokelmann, D., D. Dörr, F. Linder, B. Oellers, H.D. Röher, H. Rudolph, F.A. Trumm: Zur Pathologie und Therapie der Struma maligna. Dtsch. med. Wschr. 13, 666-671 (1970).
4. Borst, H.G.: Struma maligna. MMW 6, 316-320 (1966).
5. Botsch, H., E. Schulz, B. Lochner: Serum-Thyreoglobulinbestimmung zur Verlaufskontrolle bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten. Dtsch. med. Wschr. 104, 1072-1074 (1979).
6. Doniach, I., E.D. Williams: The development of thyroid and pituitary tumours in the rat two years after partial thyroidectomy. Brit. J. Cancer 16, 222 (1962).
7. Duffy, B.J., Fitzgerald, P.J.: Thyroid cancer in childhood and adolescence. Report on 23 cases. Cancer 3, 1018 (1950).
8. Emrich, D.: Ergebnisse der Radiojodtherapie der Struma maligna. Ref. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 870-877, Kongreß 1964.
9. Grewe, H.E., E. Marx: Die maligne Struma. Behandlung und Nachbeobachtung von 70 Patienten. Med. Welt 51, 2301-2307 (1968).
10. Hedinger, Chr.: Klassifizierung der Schilddrüsentumoren. Schweiz. med. Wschr. 105, 997-1000 (1975).
11. Heinze, H.G., H.W. Pabst: Struma maligna. Strahlentherapie 139, 656-661 (1970).

12. Heinze, H.G., H.W. Pabst: Malignome der Schilddrüse.
Problematisik - Diagnostik - Therapie. MMW 33, 1471-1480
(1970).
13. Heinze, H.G., H. Pichlmaier: Diagnostik und Therapie der
Struma maligna. Der Internist 13, 148-152 (1972).
14. Heinze, H.G., E. Schineis: Malignome der Schilddrüse.
Strahlentherapie 152, 114-125 (1976).
15. Heinze, H.G., P.C. Scriba: Struma maligna: Endokrinologie
und Diagnostik. Chirurg 47, 422-423 (1976).
16. Heissen, E., M.W. Strötges, H. Kaufmann: Ergebnisse der
postoperativen Strahlenbehandlung maligner Schilddrüsen-
tumoren. Strahlentherapie 143, 593-601 (1972).
17. Hirabayashi, R.N., S. Lindsay: Carcinoma of the thyroid gland.
A statistical study of 390 patients. J. clin. Endocr. 21,
1596-1610 (1961).
18. Hüfner, M., H. Pollmann, M. Grussendorf, P. Schenk:
Die Bedeutung der Thyreoglobulinbestimmung im Serum
bei Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schild-
drüsenkarzinom. Schweiz. med. Wschr. 5, 159-162 (1930).
19. Klein, E., J. Kracht, H.L. Krüskemper, D. Reinwein, P.C.
Scriba: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten. Inter-
nist 15, 131-183 (1974).
20. Klein, E., H.G. Heinze, G. Hoffmann, D. Reinwein, C. Schneider:
Therapie der Schilddrüsenmalignome. Dtsch. med. Wschr. 21,
335-339 (1976).
21. Krasemann, P.-H.: Indikationen zur Strumaresektion.
Klinikerarzt 5, 9, 757-766 (1976).
22. Lietz, H.: Pathologische Anatomie der Schilddrüsentumoren.
In: H. Schleusener, B. Weinheimer (Hrsg.): Schilddrüse
1973. G. Thieme, Stuttgart 1974.

23. Lissner, J., O. Hug: Radiologie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1975.
24. Mazzaferri, E.L., L. Young, Y.E. Oertel, W.T. Kemmerer, C.P. Page: Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 570 patients. Medicine 56, 3 (1977).
25. Neracher, H., Chr. Hedinger: Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974. Schweiz. med. Wschr. 105, 1000-1006 (1975).
26. Purves, H.D., W.E. Griesbach: Studies on experimental goitre: thyroid tumours in rats treated with thiourea. Brit. J. Exp. Path. 23, 46 (1947).
27. Reinwein, D.: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenmalignome. Therapiewoche 27, 4742-4750 (1977).
28. Strohm, Chr., H. Czempel: Zur Therapie der malignen Schilddrüsentumoren. Ärztl. Forsch. 17, 240-250 (1963).
29. UICC: TNM. Klassifizierung der malignen Tumoren und allgemeine Regeln zur Anwendung des TNM-Systems. Springer-verlag Berlin Heidelberg New York, 1976.
30. Wade, J.S.H.: The aetiology and diagnosis of malignant tumours of the thyroid gland. Brit. J. Surg. 62, 760 (1975).
31. Warren, S., M. Alvizouri, B.P. Colcockk: Carcinoma of thyroid in childhood and adolescence. Cancer 6, 1139 (1953).
32. Wieland, C. P., Gelinsky, U. Hymmen, H. Kuttig, G. Weitzel, K. zum Winkel: Ergebnisse der Strahlenbehandlung der struma maligna. Strahlentherapie 132, 532-545 (1967).
33. Wood, J.N. et al.: Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors: Hiroshima and Nagasaki. Amer. J. Epidemiol. 99, 4 (1969).
34. Young, R.L., E.L. Mazzaferri, A.J. Rahe, S.G. Dorfman: Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. J. Nucl. Med. 21, 733-737 (1980).

Folgenden Personen möchte ich danken:

Herrn Prof. Dr.med. J. LISSNER, Direktor der Radiologischen Klinik und Poliklinik der Universität München für die Möglichkeit der Bearbeitung des Themas.

Herrn Prof. Dr.med. U. BÜLL, Professor an der Radiologischen Klinik der Universität München

und

Herrn Dr.med. MOSER für die abschließende Beratung.

Frau Dr.med. BECKER-GAAB für die stets freundliche Beratung und Unterstützung.

Lebenslauf

3.5.1955	geboren in München
1961	Eintritt in die Grundschule (Volksschule an der Herrnstraße, München)
1963	Mädchenschule Glonn/b. Grafing
1965	Eintritt ins Gymnasium (Gymnasium Grafing/b. München)
1974	Abitur
WS 1974/75	Immatrikulation an der Ludwig Maximilians- Universität in München Studium der Humanmedizin
4.1981	Staatsexamen

